Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der
Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. phil. C. M a r t i u s

ÜBER DIE WIRKUNG VON DICUMAROL UND THYROXIN AUF DEN GRUNDUMSATZ UND DIE ATMUNGSKETTENPHOSPHORYLIERUNG

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Bieling

aus Berlin-Kaulsdorf

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543517_0012

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der
Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. phil. C. M a r t i u s

ÜBER DIE WIRKUNG VON DICUMAROL UND THYROXIN AUF DEN GRUNDUMSATZ UND DIE ATMUNGSKETTENPHOSPHORYLIERUNG

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Bieling

aus Berlin-Kaulsdorf

Würzburg 1956

Tag der mündl. Prüfung:
6. September 1956

REFERENT: PROFESSOR DR. C. MARTIUS

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

IN DANKBARKEIT MEINEN

LIEBEN ELTERN GEWIDMET

ÜBER DIE WIRKUNG VON DICUMAROL UND THYROXIN AUF DEN GRUNDUMSATZ UND DIE ATMUNGSKETTENPHOSPHORYLIERUNG .

Einleitung

I Grundumsatzbestimmungen nach peroralen und parenteralen Gaben von Dicumarol an Meerschweinchen.

II Das Verhalten von Grundumsatz und P/O-Quotient unter Einwirkung von Thyroxin bei Meerschweinchen.

Methodik

Zusammenfassung

Literatur

Einleitung.

Die zentrale Stellung der sog. Atmungskettenphosphorylierung (oxydative Phosphorylierung) für den Intermediärstoffwechsel ist bekannt. Während z.B. bei der Glykolyse nur ein kleiner Teil der Gesamtenergie des Kohlehydrates ausgenutzt wird, liefert der oxydative Endabbau den Hauptteil der gewonnenen Energie. Von dieser in der Atmungskette gewonnenen und in Form des ATP. gespeicherten Energie sind alle endergonisch verlaufenden synthetischen Prozesse abhängig.

Zwischen der Atmung und der sie begleitenden Atmungskettenphosphorylierung besteht in der normalen Zelle eine enge Kopplung. Durch bestimmte Stoffe wird diese Kopplung gelöst, d.h. die oxydative Phosphorylierung wird mehr oder weniger vollständig gehemmt, während die Atmung unbeeinflußt weiterläuft oder sogar noch gesteigert werden kann.

Das Verhältnis von Phosphorylierung zu Atmung wird durch den "P/O-Quotienten" ausgedrückt, der angibt, wieviel energiereiches Phosphat pro aufgenommener Sauerstoffmenge gebildet wird.

In seinen Untersuchungen über den Mechanismus der Atmungskettenphosphorylierung in isolierten Lebermitochondrien konnte C. Martius nachweisen (1), daß Dicumarol bereits in sehr niedrigen Konzentrationen die oxydativen Phosphorylierungsprozesse hemmt, ohne die Atmung wesentlich zu beeinflußen. Es wirkt also in ähnlicher Weise entkoppelnd wie 2-4, Dinitrophenol und Thyroxin.

Da nun sowohl Thyroxin als auch Dinitrophenol den G.U. steigern, lag es nahe, auch für das Dicumarol eine grundumsatzsteigernde Wirkung anzunehmen, zumal zwischen dieser Wirkung und der auf die oxydative Phosphorylierung eine Beziehung vermutet wird.

Diesem Problem widmet sich der erste Teil der vorliegenden Arbeit.
Im zweiten Teil soll die in vivo entkoppelnde Wirkung des Thyroxins unter gleichzeitiger Kontrolle des G.U. und unter Einhaltung möglichst "physiologischer" Dosen untersucht werden.

I

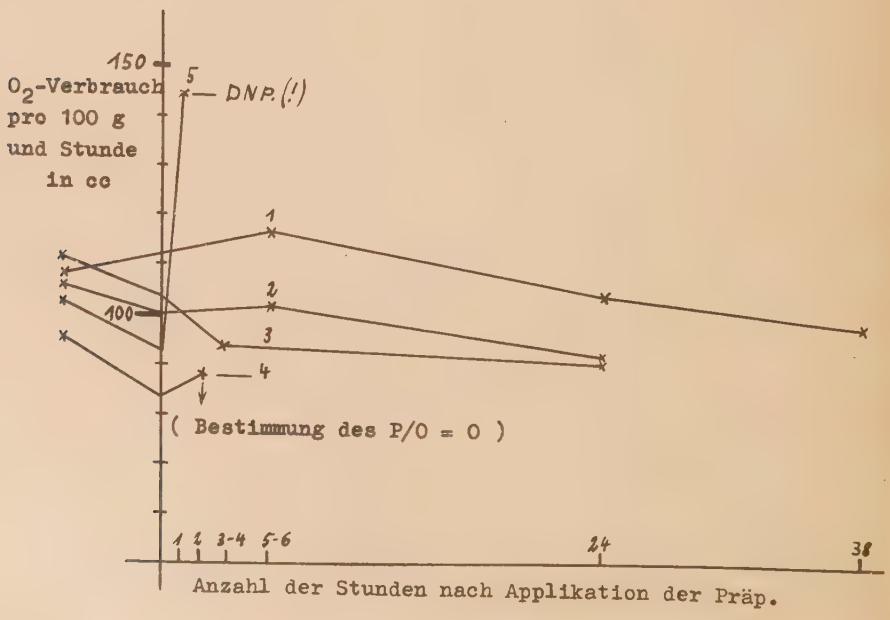
Grundumsatzbestimmungen nach peroralen und parenteralen Gaben von Dicumarol an Meerschweinchen.

Wie schon eingangs erwähnt wurde, bestand Grund zu der Annahme, daß Dicumarol als starker "Entkoppler" auch eine Steigerung des Grundumsatzes bewirkt. Es hat daher sehr überrascht, daß die in dieser Richtung an Meerschweinchen durchgeführten Untersuchungen zu einem negativen Ergebnis führten. Versuche, die zunächst nur zur Orientierung gedacht waren, zeigten das bereits eindeutig.
In der Dosierung habe ich mich nach Overman, Stahmann, Sullivan, Huebner, Campbell and Link (2) gerichtet, die sich in einer ausführlichen Arbeit mit der Dicumarolwirkung auf den Prothrombinspiegel bei den verschiedensten Laboratoriumstieren beschäftigt hatten. Da es ungewiß war, ob das Wirkungsmaximum einer angenommenen G.U.-Steigerung mit dem der Hypoprothrombinämie zeitlich zusammenfallen würde, habe ich sowohl vor, als auch nach dem für das Wirkungsmaximum angegebenen Zeitpunkt (bei Meerschweinchen ca. 36^{h}) den G.U. gemessen.
Zunächst wurde Dicumarol in einer 1 % igen Traganth-Lösung homogenisiert und per os gegeben. Um den Pfortaderkreislauf zu umgehen, wurde es später subcutan und schließlich bei einem einzigen Versuch

sogar in der enorm hohen Dosierung von 300 mg intraperitoneal injiziert. Da Dicumarol nur in stark alkalischem Milieu löslich ist, wurde es für die Injektionen in physiolog. Kochsalzlösung homogenisiert. Zur Kontrolle der Resorption wurde die jedesmal drastisch verlängerte Prothrombinzeit mitbestimmt.
Wie aus Tabelle 1 und dem dazugehörigen Kurvenbild ersichtlich ist, war die Wirkung auf den G.U. in jedem Falle praktisch gleich Null. Zum Vergleich habe ich den G.U. eines Meerschweinchens nach einer einmaligen subcutanen Injektion von 4 mg Dinitrophenol bestimmt. Bereits 45 Min. nach der Injektion zeigte das Tier eine Steigerung des Umsatzes um 50 % .
Da eine vergleichende Bestimmung der P/O-Quotienten beim Dicumarol nur im Falle einer G.U.-Steigerung von Interesse gewesen wäre, wurde dieselbe unterlassen. Nur bei dem letzten Versuch mit der hohen intraperitonealen Dosis wurde der P/O-Quotient bestimmt und ergab eine völlige Aufhebung der Phosphorylierung.
Auf eine Fortführung der Versuche mit Dicumarol konnte vor allem auf Grund von Ergebnissen verzichtet werden, die C.C. Lee, L.W. Trevoy, J.W.T. Spinks and L.B. Jaques (3) bereits 1950 veröffentlicht hatten. In dieser Arbeit wurde mit C^{14} markiertes Dicumarol Mäusen und Kaninchen intravenös injiziert. Die Radioaktivität verschwand hierbei rasch aus dem Blut und wurde nur noch in der Leber, in der Galle und im Darminhalt, nicht aber in anderen Geweben gefunden. Bei einer so spezifischen Leberwirkung des Dicumarols wird auch das Ausbleiben einer G.U.-Steigerung verständlich. Für eine Steigerung des Gesamt-Umsatzes genügt es eben nicht, wenn der entkoppelnde Effekt des Dicumarol sich nur auf die Mitochondrien der Leber beschränkt, der Wasserstoff der Atmungskette in allen übrigen Geweben jedoch den normalen, mit Phosphorylierung verbundenen Weg benutzt.

Tabelle und Kurvenbild 1

Tier Nr.	Präp.	Appl.	Dosierung: pro Tier	mg/kg	Gew.	Anzahl d.St.zw. Appl.u.Vers.)	Grundumsatz: Vor-periode	Versuch
1	Dicumarol	per os	10 mg	28	360 g.	5 - 6	108 / 112	117
"	"	"	15	42	"	24	"	104
"	"	"	20	56	"	38	"	98
2	"	"	13	26	490 g.	5 - 6	106 / 100	102
"	"	"	20	41	"	24	"	92
3	"	subcut.	20	56	355 g.	3 - 4	111 / 104	94
"	"	"	20	"	"	24	"	91
4	"	intra-periton.	300	526	570 g.	1 - 2	95 / 84	89
5	Dinitro-phenol	subcut.	4	10	400 g.	45 Min.	103 / 93	144



Auf die Frage, wie man sich diesen Entkopplungseffekt im Verlauf der Zellatmung zu erklären hat, dürfte durch eine vorläufige Mitteilung von C. Martius (4) über die Stellung des Phyllochinons (Vit. K_1) in der Atmungskette eine Antwort gegeben sein.

II

Das Verhalten von Grundumsatz und P/O-Quotient unter Einwirkung von Thyroxin bei Meerschweinchen.

Die Bedeutung des Schilddrüsenhormones für den Organismus liegt wohl in erster Linie in der Steuerung des Stoffwechsels. Seine periphere, am Stoffwechselgeschehen der Zelle selbst angreifende Wirkung ist schon lange erkannt worden. Man weiß auch schon seit etwa 30 Jahren, daß die grundumsatzsteigernde Wirkung des Thyroxins durch relativ geringe Dosen von Dinitrophenol imitiert werden kann. DNP. wurde deshalb in der Therapie eine Zeit lang als stark wirksames Entfettungsmittel benützt. Loomis und Lipmann (5) sowie Green und Mitarbeiter (6) konnten diese Stoffwechselwirkung auf eine Entkopplung von Atmung und oxydativer Phosphorylierung zurückführen. Man hat deshalb auch für das Thyroxin einen ähnlichen Wirkungsmechanismus angenommen.

1951/52 hatten C. Martius und B. Hess (7,8) zum ersten Mal die in vivo und in vitro entkoppelnde Wirkung des Thyroxins mit zwei verschiedenen Methoden nachweisen können. Da die Fehlerbreite solcher Versuche relativ groß ist, hatten C. Martius und B. Hess bei ihren Versuchen in vivo große Hormondosen angewandt, um deutliche Ausschläge zu erhalten. Hinzu kam, daß die Ratte wegen ihrer hohen Resistenz gegen Thyroxin kein ideales Versuchstier war. Es wurde

dann auch der Einwand gemacht, daß es sich bei den hohen Dosierungen vielleicht um toxische Wirkungen gehandelt habe, denen infolgedessen nur ein geringer Wert für die Erklärung physiologischer Erscheinungen zukomme.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun erstmals die Bestimmung des P/O-Quotienten unter gleichzeitiger Kontrolle des G.U. durchgeführt. Als Versuchstiere dienten wieder Meerschweinchen, da erwartet wurde, daß man bei diesem thyroxinempfindlichen Tier mit kleineren Hormonmengen auskommen würde, als bei der Ratte.

Die thyroxinbedingte Änderung des P/O-Quotienten wurde sowohl im Zwerchfellmuskel, als auch in den Lebermitochondrien untersucht.

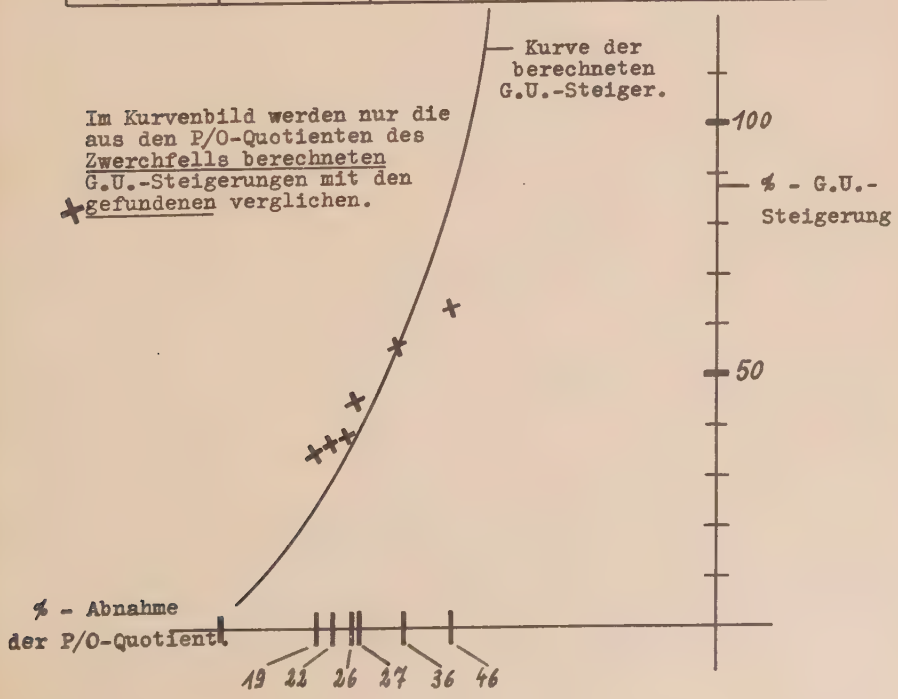
Wenn man in Tabelle und Kurvenbild 2 die Versuchsergebnisse der Bestimmungen des P/O-Quotienten und des G.U. nach Thyroxinzufuhr miteinander vergleicht, so ergibt sich nicht nur, daß die Steigerung des G.U. jedesmal von einer Senkung des P/O-Quotienten im Zwerchfell und in den Lebermitochondrien begleitet ist, sondern daß zwischen beiden, also zwischen der Hemmung der Phosphorylierung und der Steigerung des G.U. offenbar quantitative Zusammenhänge bestehen.

In einer späteren Arbeit hat C. Martius (9) die Bedeutung dieser Ergebnisse für die weitere Aufklärung der Wirkungsweise des Schilddrüsenhormones noch ausführlich diskutiert.

> Bei dem Versuch, die Steigerung des G.U. aus der Erniedrigung des P/O-Quotienten zu berechnen, ging C. Martius von der Voraussetzung aus, daß eine verschlechterte Energieausbeute als Folge einer Entkopplung von Atmung und Phosphorylierung zwangsläufig zu einem entsprechend vermehrten Stoffumsatz führt, da dem Energiebedürfnis des Organismus Rechnung getragen werden muß. Der Organismus wird daher solange zusätzlich Nährstoffe

Tabelle und Kurvenbild 2

Thyroxin-Dosis(mg/k)	% Senkung der a)Lebermit.	% P/O-Quotient.) b)Zwerchf.	% G.U.-Steigerung: gefunden	% ber. aus b
3,8	11	19	34,4	23,5
2,7	13	22	37	28,2
4,0	14,5	26	38	35
4,8	28	27	45	37
5,3	52	36	56,5	56
4,2 + 100 E. Pretiron	36	46	63	85
4,4 (Trijodthyronin)	18	- ?	31,3	-



verbrennen, bis sich das Energiegleichgewicht auf einem höheren Niveau wieder eingestellt hat.
Dabei ist jedoch zu bedenken, daß die zusätzlich verbrannten Nährstoffe auch nur mit demselben verschlechterten Wirkungsgrad Energie liefern.
Die zu erwartende G.U.-Steigerung ist also die Summe einer konvergierenden geometrischen Reihe mit der prozentuellen Abnahme des P/O-Quotienten als Anfangsglied.

$$S = \frac{1}{1 - \frac{A}{100}}.$$

S = G.U.-Steigerung,

A = % - Abnahme des P/O-Quotient.

Eine 20 % ige Erniedrigung des P/O-Quotienten müßte demnach zu einer 25 % igen G.U.-Steigerung führen, und eine 50 % ige Senkung des P/O-Quotienten theoretisch bereits eine 100 % ige Erhöhung des Umsatzes bedingen. Im Kurvenbild ergibt das eine rasch steiler werdende Hyperbel, sodaß naturgemäß in den obersten Bereichen eine Übereinstimmung zwischen errechneten und gefundenen G.U.-Werten nicht mehr erwartet werden kann.

In der Tat steigen (wie aus Kurvenbild 2 ersichtlich ist) die gefundenen G.U.-Werte exponentiell mit der Abnahme der Phosphorylierung, liegen jedoch in der Mehrzahl etwas höher. Das macht nun auf einen weiteren Faktor aufmerksam; denn der Energieverbrauch der einzelnen Organe erfährt auch unter Grundumsatzbedingungen nach Thyroxingaben sicherlich eine dem erhöhten Stoffwechselgeschehen angepaßte Steigerung. (Tachycardie, frequente Atmung, Mehrbelastung der Verdauungsorgane etc.)
Zu diesem systematischen Fehler kommt noch die methodische Fehlerbreite, die bei der Bestimmung von G.U. und P/O-Quotient jeweils ziemlich groß ist.
Neben den schon genannten systematischen und methodischen Fehlern

steht einer exakten Berechnung des G.U. aus der Senkung des P/O-Quotienten (und umgekehrt) vor allem noch eine sehr wichtige Tatsache im Wege. Bei den vorliegenden Untersuchungsergebnissen kommt man nämlich zu verschieden hohen Grundumsatzwerten, wenn man der Berechnung das eine Mal den P/O-Quotienten der Lebermitochondrien und das andere Mal den des Zwerchfells zugrunde legt. Man hat auf Grund der Versuche den Eindruck, daß die Wirkung des Thyroxins auf die Lebermitochondrien früher und manchmal stärker einsetzt, und daß zur Zeit der vollen Wirksamkeit des Hormons in der Muskulatur der entkoppelnde Effekt in der Leber bereits wieder nachgelassen hat. x)

Vermutlich kann bei sehr schnell einsetzender Hormonwirkung (künstl. Zufuhr hoher Dosen) die Leber derart geschädigt werden, daß die daraus resultierenden sehr niedrigen P/O-Quotienten in keinem Verhältnis mehr zu der nur mäßigen Steigerung des G.U. stehen. Verläßlicher scheint die Berechnung aus den P/O-Quotienten des Zwerchfellmuskels zu sein, dessen Präparation außerdem schonender vor sich geht, als das bei der recht komplizierten Isolierung der Lebermitochondrien der Fall sein kann.

Einen Überblick über sämtliche Versuchsprotokolle der Thyroxin-Versuche gibt die Zusammenfassung in Tab. 3 .

---

x) C. Martius ist der Ansicht, daß man für die Wirkung des Schilddrüsenhormones wirklich exakt stimmende Relationen zwischen Phosphorylierungsrate und G.U. dann finden müßte, wenn man die P/O-Quotienten sämtlicher Organe gleichzeitig bestimmt, und die so erhaltenen Werte je nach dem Anteil der einzelnen Organe am Gesamtstoffwechsel in die Rechnung einsetzt.

Tabelle -

a) Kontroll b) Versuchs Tier	Gew.	Präp.	Einzel-Dosen (in Gamma)	Ges.-Dosis mg/kg	Anzahl der Stunden zw. 1. Dosis und Versuchsbeginn :	G R U N D → Vorperiode
1 a	320	--	--	--	--	100.6
b	350	d,l-Thyroxin	5 x 100 u. 1 x 250	2,2	80	90,2
2 a	300	--	--	--	--	91,2
b	290	Thyroxin	4 x 250	3,5	60	94,6
3 a	450	--	--	--	--	87,9
b	445	Thyroxin	4 x 300	2,7	48	86,1
4 a	455	--	--	--	--	91,4
b	415	Thyroxin	4 x 500	4,8	40	86,2
5 a	485	--	--	--	--	85,4
b	525	Thyroxin u. Pretiron	2 x 500 u. 3 x 400 / 2 x 50 E.	(4,2)	68	77,4
6 a	440	--	--	--	--	96,1
b	600	Thyroxin	4 x 600	4,0	66	80,8
7 a	735	--	--	--	--	78,9
b	780	Thyroxin	5 x 600	3,8	60	77,2
8 a	545	--	--	--	--	80,3
b	570	Trijodthyronin	5 x 500	4,4	60	81,4
9 a	640	--	--	--	--	76,9
b	665	Thyroxin	5 x 700	5,3	64	74,9

- Nr. 3 -

U M S A T Z Versuch	P / O - Q u o t i e n t e n : a)Zwerchf. Butyrat	b)Lebermitochondrien Butyrat	b)Lebermitochondrien Succinat	Grundumsatz-Steigerung: % gef.	berechnet aus a)	berechnet aus b)
98,4	--	2,46 -15 %	--			
127	--	2,09	--	41	-	17,8
105,5	--	1,17 -25 %	--			
158	--	0,88	--	67	-	33,2
78,2	1,8 -22 %	2,6 -13 %	1,57 Ø			
117,8	1,43	2,26	1,6	37	28,2	15
85,8	2,09 -27 %	2,2 -28 %	1,51 -11 %			
125,4	1,52	1,58	1,35	45	37	39
87	2,67 -46 %	2,2 -36 %	1,72 -11 %			
126	1,44	1,41	1,53	63	85	56
90,2	3,99 -26 %	2,56 -14,5%	1,51 Ø			
111,2	2,96	2,19	1,69	38	35	17
68,8	2,73 -19 %	1,75 -11 %	1,91 Ø			
103,7	2,2	1,56	2,1	34,4	23,5	12,5
77,2	2,4 -Ø- ??	2,08 -18 %	1,96 Ø			
106,8	2,4	1,70	1,88	31,3	-	22
73,7	2,76 -36 %	2,2 -52 %	1,92 Ø			
117,2	1,77	1,05	1,77	56,5	56	108

Methodik.

als V e r s u c h s t i e r e wurden ausgewachsene, männliche Meerschweinchen verwandt. Da nur Händlertiere zur Verfügung standen, wurden aus einer größeren Zahl von Tieren nur geeignete, in Gewicht und Alter einander entsprechende Tierpaare ausgewählt. Lediglich für die ersten beiden Thyroxin-Versuche, die nur zur Orientierung gedacht waren, wurden zufällig vorhandene jüngere Meerschweinchen verwandt. Die Fütterung war reichlich, und zwar so, daß jedesmal noch Reste der vorhergegangenen im Käfig waren. Die Tiere erhielten Heu ad libitum, Futterrüben, etwas Futterhaferflocken, im Winter außerdem Kohlblätter und Karotten und im Frühjahr und Sommer Grünfutter.

Die Stalltemperatur wurde bei 20° konstant gehalten.

18 Stunden vor jeder G.U.-Messung wurden die Tiere vom Futter abgesetzt. Zwischen den einzelnen Messungen lagen Pausen von 48 - 60^{h}.

Mit Versuchs- und Kontrolltier wurden zunächst einige nicht gewertete Bestimmungen durchgeführt, bis sich die Tiere an die Apparatur gewöhnt hatten, und konstante Werte erhalten wurden. Kranke Tiere wurden sofort abgesondert. Bei der Anfälligkeit des Meerschweinchens für Infektionen der Luftwege ist das im Winter leider ein häufiges Ereignis und kann einen ganzen Versuch mit seinen vielen G.U.-Messungen zunichte machen.

Die T h y r o x i n g a b e n wurden auf 4 bis 5 Einzeldosen verteilt, die in Abständen von 12 Stunden injiziert wurden, beginnend etwa 64^{h} vor Versuchsbeginn.

d,l-Thyroxin wurde von der H o f f m a n n l a R o c h e A.G. zur Verfügung gestellt. Die Gesamtdosis richtete sich nach dem Gewicht des Tieres und nach der gewünschten G.U.-Steigerung.

Die Injektionen des Thyroxins erfolgten als Na-Salz mit einem ph

von 7,8 i.m. in den Oberschenkel. Dem Kontrolltier wurde jedesmal eine entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Da man bei der Bestimmung des P/O-Quotienten mit einer größeren Fehlerbreite rechnen muß, geringe Erniedrigungen desselben also nicht von Bedeutung sind, mußten die Thyroxindosen z.T. an der oberen Grenze der Norm gewählt werden.

Zur B e s t i m m u n g d e s G r u n d u m s a t z e s diente die von Hecht (10) angegebene Apparatur. [x])
Der große Vorteil dieses Respirometers liegt in seiner apparativen Einfachheit; es ist nämlich im Gegensatz zu den von der Industrie gelieferten Geräten in allen Teilen gut kontrollierbar. Dabei fand ich nicht nur eine für diese Versuche hinreichende Genauigkeit der G.U.-Werte, sondern auch eine gute Übereinstimmung mit anderen in der Literatur angegebenen Umsatzwerten bei Meerschweinchen (10/11). Die Apparatur ist für einen Doppelversuch gebaut, sodaß Kontrolltier und Versuchstier gleichzeitig untersucht werden konnten.
Zu Beginn der Versuchsreihe wurde auch die absorbierte CO_2 titriert. Da sich die Bestimmung des O_2- Verbrauches aber als verläßlicher herausstellte, wurde bei den folgenden Versuchen nur noch dieser gemessen. Die O_2- Werte sind auf der Tabelle 3 in cc pro 100 g Meerschweinchen und Stunde angegeben. Die Versuchstemperatur in den Tierbehältern wurde bei 26° konstant gehalten. An die von Verzár u. Wahl (11) angegebene kritische Temperatur von 32° wurde absichtlich nicht näher herangegangen, weil die Tiere dann unruhiger wurden (maximale Luftfeuchtigkeit in dem geschlossenen System !). Außentemperatur und Barometerstand wurden bei der Berechnung des verbrauchten O_2- Volumens natürlich berücksichtigt.

[x]) Herrn Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n danke ich für die zur Verfügung gestellte H e c h t ' sche Apparatur.

Die am Versuchstag gemessene G.U.-Steigerung in % bezieht sich auf einen Durchschnittswert aus 2 bis 3 Umsatzbestimmungen, die an demselben Tier vorgenommen wurden, nachdem es sich an die Apparatur gewöhnt hatte. Da jedes Tier seinen individuellen Ruheumsatz hat, war es nicht möglich, als Bezugswert den G.U. des Kontrolltieres vom Versuchstag heranzuziehen.

B e s t i m m u n g d e r P/O- Q u o t i e n t e n :

Am Versuchstag wurde das Meerschweinchenpaar sofort nach der Messung der G.U.-Steigerung getötet und im Kältelabor bei 0° die Leber und das Zwerchfell herauspräpariert. Bei der Präparation des Zwerchfells wurden das Centrum tendineum sowie alle nicht muskulösen Anteile abpräpariert. Der hauchdünne Muskel wurde sodann in kleine Stückchen geschnitten und in Portionen zu je 80 bzw. 100 mg abgewogen und in die Warburgtröge gegeben. Das ganze Zwerchfell wurde zwischen Entnahme und weiterer Verarbeitung in Petrischalen mit isotonischer Rohrzuckerlösung gelegt. Auch die weitere Präparation geschah auf mit Rohrzuckerlösung getränktem Filterpapier. Zwischen Tötung der Tiere und Einsetzen der Tröge in den Warburg-Apparat vergingen nicht mehr als 20 Min. Daß während dieser Zeit nur im Kältelabor gearbeitet wurde, sei nochmals erwähnt.

Die Isolierung der Lebermitochondrien und die Bestimmung der P/O-Quotienten erfolgte nach der heute allgemein benutzten Methode, bei welcher die Abnahme des anorganischen Phosphates in einer atmenden, Glucose und Hefehexokinase enthaltenden Lösung bestimmt wird. Mit ß - Oxybutyrat als Wasserstoffdonator liegt der Maximalwert des P/O-Quotienten bekanntlich bei 3 .

Bei den Versuchen 3 bis 9 wurde daneben noch Succinat verwandt (Tab. 3). Da diese ganzen Untersuchungen nicht von einer einzigen

Person gleichzeitig vorgenommen werden konnten, übernahmen die mit den Untersuchungen vertrauten Med. Techn. Assistentinnen die Isolierung der Lebermitochondrien und die Bestimmung der P/O - Quotienten.

Zusammenfassung.

Im ersten Teil der Arbeit wurde festgestellt, daß Dicumarol im Gegensatz zu anderen "Entkopplern" den Grundumsatz bei Meerschweinchen nicht zu steigern vermag. Die streng spezifische Leberwirkung des Dicumarols wurde dadurch erneut bestätigt.

Im zweiten Teil wurden unter Einwirkung des Schilddrüsenhormones Grundumsatz und P/O-Quotient bei Meerschweinchen gleichzeitig bestimmt. Grundumsatzsteigerungen waren ausnahmslos von einer Senkung der P/O-Quotienten begleitet und ließen sich aus denselben annähernd berechnen.
Der Gedanke, Grundumsatz und P/O-Quotient gleichzeitig zu messen, hat sich als außerordentlich fruchtbar für die weitere Aufklärung der Wirkungsweise des Schilddrüsenhormones erwiesen.

Herrn Professor Doktor C. M a r t i u s
darf ich am Schluß dieser Arbeit meinen
aufrichtigen Dank für die freundliche
Überlassung des Themas und die Übernahme
des Referates aussprechen.
Ganz besonders danke ich ihm für alle wert-
vollen Anregungen und die Anleitung zu ex-
perimentell - wissenschaftlichem Arbeiten.

Literatur.

1) Martius, C. und D. Nitz-Litzow: Biochimica et Biophysica Acta, Vol. 12 (1953) S. 134

2) Overman, Stahmann, Sullivan, Huebner, Campbell and Link: Journal of Biol. Chem., 142 (1942) S. 941

3) Lee, C.C., L.W. Trevoy, J.W.T. Spinks and L.B. Jaques: Soc. Exptl. Biol. Med., 74 (1950) S. 151

4) Martius, C. : Biochem. Zeitschr., Bd. 326 (1954) S. 26

5) Loomis, W.F. and F. Lipmann: Journ. of Biol. Chem., 173 (1948) S. 807

6) Green, D.E., J.V. Taggart and G.A. Covo: Journ. of Biol. Chem., 177 (1949) S. 655

7) Martius, C. und B. Hess: Archiv f. exper. Path. u. Pharm. (Tagungsbericht) Bd. 216 (1952) 1./2. Heft

8) Martius, C. und B. Hess: Biochem. Zeitschr., Bd. 326 (1955) S. 191

9) Martius, C., H. Bieling und D. Nitz-Litzow: Biochem. Zeitschr., Bd. 327 (1955) S. 163

10) Hecht, G. : Naunyn-Schmiedebergs Archiv, 166 (1932) S. 432 und 187 (1937) S. 147

11) Verzár und Wahl : Biochem. Zeitschr., 240 (1931) S. 37

L e b e n s l a u f

Am 14. Juli 1926 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Fritz Bieling und seiner Ehefrau Adele, geb. Boost, in Berlin-Kaulsdorf als erstes von vier Kindern geboren. Im Anschluß an die Volksschule besuchte ich von 1937 bis zu seiner Auflösung im Jahre 1939 das Bischöfl. St. Benno - Gymnasium in Dresden. Danach war ich Schüler des Staatl. Gymnasiums in Dresden-Neustadt. 1944 wurde ich zum RAD. und anschließend zum Militär eingezogen. Im Hinblick auf mein Medizinstudium war ich dann von 1945 bis 1948 am Stadtkrankenhaus Dresden-Friedrichstadt teils als Krankenpfleger, teils als Laborant angestellt. Während dieser Zeit konnte ich in Ergänzung des Notabiturs das Reifezeugnis nachholen. Mit dem Wintersemester 1948/49 begann ich mein Medizinstudium an der Hochschule Regensburg und legte dort im Oktober 1951 das Physikum ab. An der Universität Würzburg beendete ich mein klinisches Studium am 6. April 1955 mit dem Medizinischen Staatsexamen. Als Pflichtassistent war ich anschließend ein halbes Jahr an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg tätig. Seit September 1955 bin ich Assistenzarzt an der Chirurg. Abteilung des Städt. Krankenhauses Traunstein.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hans Bieling

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG